

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

TERAPIA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO NA PÓS- MENOPAUSA – QUAL O CONSENSO ATUAL QUANTO AOS RISCOS E BENEFÍCIOS?

Constança Pereira Pinto de Carvalho Lage

Orientadora:

Dr.ª Eugénia Cristina de Freitas Fernandes

Porto, 2017

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

TERAPIA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO NA PÓS-MENOPAUSA – QUAL O CONSENSO ATUAL QUANTO AOS RISCOS E BENEFÍCIOS?

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Autor: Constança Pereira Pinto de Carvalho Lage

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, nº 200903520

Orientador: Drª Eugénia Cristina de Freitas Fernandes

Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia no Centro Hospitalar do Porto – Centro Materno-Infantil do Norte

Docente Convidada do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-213, Porto

“Medicine is a science of uncertainty and an art of probability.”

-William Osler

Resumo

Introdução e Objetivos: A Menopausa é um fenómeno relevante na vida da generalidade das mulheres. A maioria experiencia sintomas variáveis que, no seu conjunto, caracterizam o “Síndrome do Climatério”. A Terapia Hormonal de Substituição tem muita eficácia no tratamento destes sintomas. No entanto, também têm sido demonstrados vários *outcomes* adversos. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo sintetizar o consenso científico-médico mais atual no que concerne aos vários riscos e benefícios da Terapia Hormonal de Substituição na pós-menopausa.

Métodos: Foram revistos o Consenso da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e artigos do *UpToDate®*, sendo feita recolha de bibliografia por referências cruzadas. Este conjunto foi completado com pesquisas por artigos publicados a partir de 2014 na *Pubmed* e *Cochrane Database* com os termos *MeSH* “*Hormone Replacement Therapy*” e “*Postmenopause*”, acrescentando outras palavras-chave com limites temporais mais alargados para temas com informação escassa .

Desenvolvimento: Em geral, a terapia com estroprogestativos associa-se a risco aumentado de cancro da mama, doença cardiovascular, eventos tromboembólicos e disfunção cognitiva, com risco nulo no cancro do ovário e efeitos benéficos na mortalidade, osteoporose, sintomas vasomotores, perturbações genito-urinárias e alterações emocionais. Os estrogénios isolados diferem quanto ao cancro da mama, não estando demonstrado um aumento do risco, e quanto à hiperplasia e cancro endometriais, só podendo ser usados em mulheres histerectomizadas pelo seu elevado efeito proliferativo. As formulações transdérmicas e vaginais e as doses baixas apresentam riscos pouco significativos. A tibolona e o raloxifeno são alternativas viáveis, tendo a tibolona indicações semelhantes aos estroprogestativos contínuos e o raloxifeno estando especialmente indicado em mulheres com risco aumentado de cancro mamário.

Conclusão: A Terapia Hormonal de Substituição não está recomendada na prevenção de doenças crónicas, mas está indicada no alívio dos sintomas da menopausa e, quando iniciada precocemente, em doses o mais baixas possível e com durações até 5 anos, apresenta um perfil de segurança muito aceitável.

Palavras-chave: Terapia Hormonal de Substituição; Pós-menopausa; Estrogénios; Progestativos; Saúde da Mulher.

Abstract

Introduction and Objectives: The Menopause is an important phenomenon in the life of most women. Often, it's associated with variable symptoms which, on the whole, make up the "Climacteric Syndrome". Postmenopausal Hormone Replacement Therapy is an effective treatment for these symptoms. However, there's also evidence of multiple bad outcomes. This literature review endeavors to summarize the latest medical and scientific consensus regarding the multiple benefits and risks of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy.

Methods: The Consensus of the Portuguese Society of Gynecology and UpToDate® articles were reviewed, with collection of bibliography by cross-references. This was further enriched with searches on Pubmed and Cochrane Database for articles published after 2014, with the MeSH terms "Hormone Replacement Therapy" and "Postmenopause", with bigger date ranges and other keywords added for themes with less information.

Development: In general, estrogen-progestin therapy is linked with a higher risk of breast cancer, cardiovascular disease, thromboembolic events and cognitive dysfunction, with a null risk on ovarian cancer and beneficial effects on mortality, osteoporosis, hot flashes, genitourinary disorders and mood lability. Estrogen-only therapy differs on breast cancer, where an increased risk has not been demonstrated, and on endometrial hyperplasia and cancer, where it can only be used on hysterectomized women because of its great proliferative effect. Transdermal and vaginal formulations and low-doses don't have significant risks. Tibolone and raloxifene are viable alternatives, with tibolone having similar indications as continuous estrogen-progestin therapy and raloxifene being especially recommended in women with higher breast cancer risk.

Conclusion: Postmenopausal Hormone Therapy is not recommended in the prevention of chronic illnesses, but is indicated in menopause symptom relief and, when begun sooner, with as low as possible doses and is less than 5 years in duration, it has a very good safety profile.

Keywords: Hormone Replacement Therapy; Postmenopause; Estrogen; Progestin; Women's Health

Agradecimentos

Uma tese de mestrado, apesar do processo solitário inerente, reúne contributos de várias pessoas sem as quais este trabalho não teria sido possível e às quais gostaria de exprimir algumas palavras de agradecimento e profundo reconhecimento.

À Dr^a Eugénia Fernandes, orientadora da dissertação, agradeço o apoio, a partilha do saber e as valiosas contribuições para o trabalho, desde a revisão do texto, aos comentários, esclarecimentos, opiniões e sugestões. Acima de tudo, obrigada por me acompanhar nesta jornada e por estimular o meu interesse pelo conhecimento.

Aos meus colegas e amigos, pela desinteressada e generosa colaboração, amizade, apoio e estímulo, principalmente nos momentos de maior ansiedade ou receio do fracasso.

Por último, mas não menos importante, à minha mãe, avó e tio, pelo apoio e compreensão inestimáveis, pelos diversos sacrifícios suportados e pelo constante encorajamento ao longo destes anos. A estes, obrigada pelo amor, alegria e atenção sem reservas, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Lista de Siglas

AVC -	Acidente Vascular Cerebral
DA -	Doença de <i>Alzheimer</i>
DAP -	Doença Arterial Periférica
DC -	Doença Coronária
DM -	Diabetes <i>Mellitus</i>
DMO -	Densidade Mineral Óssea
ECR -	Ensaio Clínico Randomizado
HDL -	<i>High Density Lipoprotein</i>
HR -	<i>Hazard Ratio</i>
IMC -	Índice de Massa Corporal
LDL -	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MMSE -	<i>Mini Mental State Examination</i>
OR -	<i>Odds Ratio</i>
RH -	<i>Relative Hazard</i>
RR -	<i>Relative Risk</i>
TA -	Tensão Arterial
TEP -	Tromboembolismo Pulmonar
TEV -	Tromboembolismo Venoso
THS -	Terapia Hormonal de Substituição
TVP -	Trombose Venosa Profunda

ESTUDOS

ELITE -	<i>Early Vs Late Intervention Trial with Estradiol Study</i>
HERS -	<i>The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study</i>
KEEPS -	<i>Kronos Early Estrogen Prevention Study</i>
MWS -	<i>Million Women Study</i>
NHS -	<i>Nurses' Health Study</i>
PEPI -	<i>Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study</i>
WHI -	<i>Women's Health Initiative</i>
WHIMS -	<i>Women's Health Initiative Memory Study</i>

Índice

Resumo	1
Abstract.....	2
Agradecimentos.....	3
Lista de Siglas	4
Índice.....	5
Introdução	6
Métodos	7
Mortalidade.....	7
Efeitos Neoplásicos	8
Cancro da Mama.....	8
Cancro do Ovário.....	10
Hiperplasia e Cancro do Endométrio.....	11
Outras Neoplasias	11
Efeitos Cardiovasculares	12
Doença Coronária.....	12
Acidente Vascular Cerebral.....	13
Lípidos Plasmáticos.....	13
Tensão Arterial	14
Diabetes Mellitus Tipo 2.....	14
Peso e Gordura Corporal.....	15
Doença Arterial Periférica.....	15
Tromboembolismo venoso	15
Sintomas Vasomotores.....	16
Efeitos Musculoesqueléticos	16
Densidade Óssea e Osteoporose	16
Articulações	17
Quedas	17
Outros	18
Efeitos Neurológicos.....	18
Função cognitiva	18
Doença de Alzheimer e Demência.....	19
Outros	20
Outros Efeitos	20
Genito-urinários.....	20
Vias Biliares	21
Pulmonares.....	21
Oftálmicos	21
Dermatológicos	22
Lúpus Eritematoso Sistémico.....	22
Outras Opções Terapêuticas	22
Tibolona.....	22
Raloxifeno	23
Conclusão.....	23
Bibliografia.....	25
Anexo 1	41
Interpretação da Evidência.....	41

Introdução

A Menopausa é um fenómeno relevante na vida da generalidade das mulheres. Define-se como a data da última menstruação, diagnosticando-se, clinicamente, após 1 ano de amenorreia por falência ovárica definitiva.¹ A idade média de início é aos 51 anos, sendo que, em 95% das mulheres surge entre os 45 e os 55 anos.² Se ocorrer antes dos 40 anos, considera-se Menopausa Precoce¹, que não será objeto de discussão no presente trabalho.

O período de progressiva perda da função ovárica chama-se climatério, compreendendo 3 fases:¹

- Pré-menopausa: usualmente entende-se como o intervalo desde o início do declínio da função ovárica e a menopausa;
- Peri-menopausa: desde o princípio da perda de função ovárica até 1 ano após a menopausa;
- Pós-menopausa: inicia-se com a última menstruação.

Por volta desta altura, a maioria das mulheres experiencia sintomas que variam quanto à intensidade, duração e órgãos e sistemas afetados. Esta clínica, no seu conjunto, caracteriza o “Síndrome do Climatério”.^{1,2}

A THS, particularmente os estrogénios, tem muita eficácia no tratamento dos sintomas vasomotores (comummente chamados de “afrontamentos”), atrofia vaginal e alterações humorais que muitas mulheres experienciam durante a peri-menopausa.¹ No entanto, os estudos têm demonstrado vários *outcomes* adversos, incluindo risco acrescido de DC, AVC, TEV e cancro da mama.^{3,4} Embora estejam claramente demonstrados os efeitos adversos da THS em mulheres com mais de 60 anos,⁵ a maioria das mulheres que procura tratamento para o síndrome do climatério fá-lo entre 45-54 anos, onde parece existir uma relação risco-benefício favorável, pelo menos até aos 5 anos de tratamento.^{1,6}

As *guidelines* mais recentes publicadas pela *Endocrine Society* defendem uma abordagem individualizada, assentando no cálculo dos riscos cardiovascular e de cancro da mama basais de cada mulher antes da instituição de terapêutica, declarando, tal como a maioria das *guidelines* de várias organizações mundiais, incluindo a Sociedade Portuguesa de Ginecologia, que a THS tem indicação no controlo dos sintomas da menopausa, mas não na prevenção de doenças crónicas,^{1,6-8} devendo ser iniciada o mais precocemente possível, na menor dose eficaz e com duração curta, mas individualizada.¹

Atualmente, a THS encontra-se disponível em várias modalidades terapêuticas, com indicações semelhantes, mas algo distintas. As principais são as hormonais, incluindo estrogénios isolados,

progestativos isolados cíclicos ou contínuos, estroprogestativos combinados cíclicos ou contínuos e estrogénios locais. É sobre estas que esta revisão se irá focar, com breve referência a duas outras alternativas, tibolona e raloxifeno. Existem outras opções terapêuticas, que não fazem parte do âmbito deste trabalho, utilizadas, principalmente, quando a THS está contraindicada, incluindo fitoestrogénios, bifosfonatos e outros fármacos de tratamento sintomático específico.¹

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo sintetizar o consenso científico-médico mais atual no que concerne aos vários riscos e benefícios da THS na pós-menopausa. No Anexo 1, são abordados aspetos fundamentais para a compreensão e interpretação dos principais estudos que serão mencionados ao longo do texto que se segue.

Métodos

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, e tendo em conta a dimensão do tema e da literatura disponível, começou por ser consultado o Consenso da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, assim como alguns artigos do site *UpToDate®*, de forma a obter uma noção dos principais aspetos a serem abordados e dos estudos e autores mais influentes para a área em questão. Através de referências cruzadas, foi feita uma primeira recolha bibliográfica de artigos com data de publicação sem limite temporal, mas privilegiando aqueles que eram mais recentes. Este conjunto inicial foi, posteriormente, completado através de pesquisas nas bases de dados *Pubmed* e *Cochrane* com a combinação dos termos *MeSH* “*Hormone Replacement Therapy*” e “*Postmenopause*”, limitando a pesquisa a artigos em português e inglês publicados a partir de 2014. Complementarmente, em áreas cuja informação fosse mais escassa, foram feitas pesquisas adicionais, acrescentando palavras-chave relevantes aos termos *MeSH* supracitados (como por exemplo, “*tibolone*”, “*raloxifene*”, “*depression*”, “*sexual dysfunction*”, “*migraine*”, entre outros), com limites temporais mais alargados, dos últimos 5 ou 10 anos consoante os resultados obtidos.

Mortalidade

Tanto no WHI como no HERS não houve diferenças na mortalidade entre a THS e o placebo.^{3,4,9} No entanto, uma análise posterior do WHI por grupos etários observou uma redução de 30% em mulheres com menos de 60 anos.¹⁰ Nas mulheres com 50-59 anos, o benefício na mortalidade foi estimado, numa análise, em menos 5,3 mortes por cada 1000 mulheres em 5 anos com estroprogestativos e menos 5 mortes com estrogénios isolados.⁸

Evidência adicional para o efeito da THS na mortalidade vem de uma meta-análise de 19 ECR em mulheres jovens na pós-menopausa onde, nas cerca de 16.000 mulheres com idade média

de 55 anos seguidas por uma média de 5,1 anos, a THS reduziu a mortalidade em 27% (RR=0,73), uma redução absoluta de 0,84%, representando menos 1 morte aos 5 anos por cada 119 mulheres tratadas com THS *versus* as não-tratadas.¹¹

Efeitos Neoplásicos

Cancro da Mama

A hipótese de que haverá associação entre THS e cancro da mama começou por surgir graças à evidência consistente de que uma exposição prolongada a concentrações elevadas de estrogénio endógeno, predispunham para o desenvolvimento de neoplasia da mama, incluindo idade da menarca, idade do primeiro parto, paridade, amamentação, idade da menopausa e medidas indiretas de exposição a estrogénios, como maior DMO e peso/IMC elevados.¹² Ademais, há evidência de que reduzir os níveis de estrogénio com, por exemplo, inibidores da aromatase, reduz o risco de cancro da mama.¹³

Uma análise de 51 estudos observacionais abrangendo 52.705 mulheres com cancro da mama e 108.411 mulheres saudáveis concluiu que, por cada ano que uma mulher usa THS, o seu risco aumenta em 2,3%,^{14,15} sendo que o risco baixará gradualmente para valores basais após 5 anos de suspensão terapêutica.¹

Também no WHI, o risco de cancro da mama invasivo foi significativamente superior com estroprogestativos (HR=1,24). Este aumento ocorreu ao 3º ano nas mulheres que já tinham usado THS previamente e ao 4º ano nas que nunca tinham usado.¹⁶ Adicionalmente, o tipo de cancros mamários que se desenvolvem em mulheres que tomam estrogénios tendem a ter melhor prognóstico.¹⁴ No entanto, no WHI os estroprogestativos associaram-se a cancros primários com tamanhos ligeiramente superiores ao diagnóstico e a uma maior percentagem de mulheres com gânglios positivos.¹⁶ O risco absoluto de desenvolver cancro da mama foi de 8 casos adicionais por 10.000 pessoas/ano.³

A mais recente atualização do WHI, com uma duração média de 13 anos pós-intervenção, demonstrou que, com a descontinuação dos estroprogestativos, houve um decréscimo inicial do risco, persistindo, porém, um aumento sustentado em relação àquelas que não tomaram THS (HR=1,32).¹⁷

Por oposição, os estrogénios isolados demonstraram tendência para uma ligeira diminuição do risco de cancro da mama (HR=0,79), falhando por pouco a significância estatística (p=0,06 para um Intervalo de Confiança=95%). Com o seguimento mais longo do período pós-intervencional não houve diferença entre os estrogénios isolados e o placebo (HR=0,80).^{4,17}

Um subconjunto do WHI demonstrou um aumento da densidade mamográfica de 4,9% aos 2 anos com estroprogestativos (0,8% com placebo) e um aumento mais pequeno, mas significativo com estrogénios isolados (diferença absoluta de 2,9% aos 2 anos).^{18,19}

Ambos os tipos de THS aumentaram a taxa de mamografias cujos resultados obrigam a seguimentos mais curtos, mas apenas os estroprogestativos aumentaram a probabilidade de mamografia anormal (sugestiva de malignidade). No fim do seguimento, houve significativamente mais mamografias anormais com estroprogestativos (35% vs. 23%), assim como biópsias (10% vs. 6,1%).²⁰ Em contrapartida, os estrogénios isolados aumentaram a taxa de mamografias com seguimentos mais curtos (39,2% vs. 29,6%), mas não as mamografias anormais.²¹

O risco de cancro da mama não parece aumentar quando são usados estroprogestativos por menos de 4-5 anos, mas aumenta com tratamentos mais longos. A análise de estudos observacionais mencionada previamente concluiu que o RR de desenvolver cancro era de 1,35 em mulheres que estavam a tomar THS há 5 anos ou mais em comparação com as que nunca tinham tomado.¹⁴ Também no WHI foram observados resultados semelhantes, mas nas mulheres com uso prévio de THS, o aumento observou-se logo ao fim de 3 anos.¹⁶ Com estrogénios isolados, não pareceu existir um risco aumentado de cancro da mama no WHI, mas num relatório atualizado do NHS, o uso de estrogénios isolados a longo-prazo associou-se a um aumento significativo do risco (RR=1,42).²² Também uma atualização do MWS demonstrou um aumento do risco de cancro mamário com durações mais longas de estrogénios isolados, sendo, no entanto, de referir que o aumento ocorreu com uso inferior a 5 anos, o que é contraditório com os outros estudos.²³

Em utilizadores anteriores de THS, a duração do tratamento não parece correlacionar-se com o risco de cancro da mama, tal como evidenciado na análise de estudos epidemiológicos já mencionada.¹⁴

O WHI mostrou que os progestativos aumentavam o risco em relação aos estrogénios isolados.¹⁷ Também os estudos observacionais denotam esta diferença, incluindo o MWS, onde ambos os regimes se associaram a um risco aumentado, mas superior nos estroprogestativos (RR=2,0 vs. 1,30 para estrogénios isolados)¹⁵, assim como na análise previamente referida, (RR=1,53 para os estroprogestativos e 1,34 para os estrogénios isolados), embora a diferença não seja estatisticamente significativa.¹⁴ O tipo de progestativo também poderá ter influência: num estudo coorte prospetivo de cerca de 80.000 mulheres, progestativos sintéticos associaram-se a um risco aumentado, enquanto que progestativos naturais não.²⁴

Quanto à altura de início da THS, dados limitados sugerem que as mulheres que iniciam THS próximo do início da menopausa podem estar mais em risco de desenvolver cancro da mama

que aquelas que iniciam mais tarde.^{23,25} Parece, também, que os estrogénios isolados se associam a um aumento de probabilidade de recorrência em mulheres com antecedentes de cancro mamário, assim como não há evidência de que nas mulheres de alto risco (história familiar, obesidade) a THS constitua risco adicional.²⁶

O impacto da THS nas características do tumor mamário e na mortalidade não é consensual. Numa análise de seguimento do WHI (seguimento médio de 7,9 anos pós-intervenção), não houve diferenças nas características tumorais com estroprogestativos, excetuando a maior probabilidade de terem gânglios positivos, (81 casos *versus* 43 no placebo), mas com mais mortes atribuíveis ao cancro (25 mortes *versus* 12), notando que as estimativas são imprecisas com tão poucos eventos.²⁵ Na atualização de 2015 também não foram observadas diferenças quanto aos recetores, tamanho e acometimento ganglionar.¹⁷ No estudo observacional do WHI, apesar da incidência de cancro ter sido superior nos utilizadores de estroprogestativos do que nos não-utilizadores (taxa anual de 0,6% contra 0,42%, respetivamente, HR=1,55), a sobrevida foi semelhante entre os dois grupos (HR=1,03).²⁷ Os estrogénios isolados não só se associaram a uma incidência significativamente menor de cancro mamário invasivo, como resultaram em menos mortes (6 mortes contra 16 no placebo).^{17,28}

Cancro do Ovário

No ensaio da WHI com estroprogestativos, foi observado um aumento não-significativo do risco de cancro do ovário, com 42 casos por 100.000 pessoas/ano *versus* 27 no placebo (HR=1,6),²⁹ traduzindo-se em cerca de 0,75 novos casos por cada 1000 mulheres tratadas por 5 anos.⁸ Não existiram diferenças no grau tumoral, estadio ou histologia. Devido aos poucos casos de cancro do ovário e às limitações no cálculo das estimativas, os autores concluíram que estes resultados não deverão afetar a decisão da mulher em fazer THS para alívio sintomático da menopausa.²⁹

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos (21.488 mulheres em pós-menopausa) sugere haver um ligeiro risco adicional de cancro do ovário com o uso de THS, passado ou presente (RR=1,14), sendo que foram semelhantes nos estroprogestativos como nos estrogénios isolados. O risco adicional absoluto foi muito baixo: 5 anos de THS em mulheres com 50-54 anos resultaria em 1 caso adicional de cancro do ovário por 1000 utilizadores e 1 morte adicional por 1700. Idade de início da THS, tabagismo, IMC e uso prévio de contraceptivos tiveram um efeito negligenciável no RR.³⁰

Num estudo caso-controlo de 162 grupos emparelhados de mulheres com as mutações *BRCA1* ou *BRCA2*, a THS não pareceu aumentar o risco de cancro do ovário (OR=0,93).³¹

Hiperplasia e Cancro do Endométrio

O uso de estrogénios isolados em mulheres na pós-menopausa aumenta o risco de hiperplasia e cancro endometriais.³² Num ano, 20-50% das mulheres a receber estrogénios isolados apresentam hiperplasia endometrial.³³

O risco absoluto de carcinoma do endométrio em mulheres na pós-menopausa aumenta de 1 em cada 1000 para 1 em cada 100 com estrogénios isolados.³⁴ Embora o risco de cancro endometrial localizado e avançado aumente com o uso prolongado³⁵ e seja dose-dependente, a sobrevivência é melhor, sugerindo carcinomas menos agressivos.³⁶

Estrogénio oral ou transdérmico em doses equivalentes parece provocar efeitos similares, sendo que o transdérmico em doses ultra-baixas resulta em taxas de proliferação e hiperplasia endometrial tão pequenas quanto o placebo.³⁷ Também não parece haver diferenças significativas entre estrogénios isolados cíclicos ou contínuos, com um estudo a observar uma incidência de hiperplasia endometrial de quase 50% em ambos os regimes.³³

Não obstante, o WHI demonstrou que o risco adicional de hiperplasia e carcinoma endometriais virtualmente desaparece com a associação de um progestativo (cíclico ou contínuo), sendo que o ensaio dos estroprogestativos a não verificou uma diferença significativa em relação ao placebo.²⁹

Também no PEPI, os estroprogestativos resultaram em reduções marcadas da incidência de lesões endometriais hiperplásicas em comparação com estrogénios isolados (0,8% vs. 27,7% nas simples, 0,8% vs. 23,7% nas complexas e 0% vs. 11,8% nas atípicas).³⁸ Adicionalmente, tanto o PEPI como uma revisão *Cochrane* mostraram que progestativos cíclicos administrados por um mínimo de 12 dias por mês, têm a mesma eficácia que progestativos contínuos em doses baixas,^{38,39} o que não foi confirmado por um estudo de 2009 que mostrou um risco aumentado com regimes cíclicos.⁴⁰

Outras Neoplasias

O WHI demonstrou uma redução do risco de cancro colo-rectal com o uso de estroprogestativos, com 43 casos *versus* 72 no placebo (HR=0,56).⁴¹ Em contraste, nos estrogénios isolados não foram encontradas diferenças significativas na incidência (HR=1,08).⁴

Já no caso de cancro do pulmão, de acordo com o WHI, mulheres a realizar estroprogestativos que desenvolveram cancro do pulmão não-pequenas células, tiveram uma sobrevida significativamente mais curta (9,4 meses *versus* 16,1 no placebo, HR=1,59).⁴²

Em mulheres com leiomiomas uterinos, o uso de THS pode condicionar uma perpetuação sintomática, especialmente nos submucosos e com estrogénio transdérmico.² Uma revisão

sistemática concluiu que a THS cursava com crescimento dos miomas, mas sem tradução clínica.⁴³

A THS associa-se, ainda, a um risco aumentado de trombocitemia essencial ($RR=1,63$) e a um decréscimo do risco de policitemia vera ($RR=0,58$).⁴⁴

Efeitos Cardiovasculares

Em relação à mortalidade cardiovascular global, não foi encontrado qualquer efeito na mortalidade no HERS,⁴⁵ mas segundo uma análise dos dados do WHI estratificados por idade, é possível que a THS reduza a morbimortalidade cardiovascular em mulheres mais jovens na pós-menopausa.¹⁰

Doença Coronária

Muitos dos aparentes benefícios da THS que foram reportados em estudos epidemiológicos não foram reproduzidos em ECR, tendo sido demonstrado um aumento do risco de DC em vez de uma redução.

Relatórios do WHI demonstraram que a taxa de eventos coronários estava aumentada com os estroprogestativos, com 8 eventos adicionais por 10.000 pessoas/ano ($HR=1,24$).¹⁰ Já no ensaio com estrogénios isolados não pareceu haver influência na incidência de eventos coronários durante um seguimento médio de 6,8 anos, com menos 3 eventos por 10.000 pessoas/ano ($HR=0,95$).^{4,10} No entanto, análises subsequentes sugerem que isto será válido apenas em mulheres mais velhas, havendo um efeito nulo dos estroprogestativos e um efeito protetor dos estrogénios isolados em mulheres com 50-59 anos.^{10,46} Dados do NHS também suportam a importância do *timing* da exposição no risco cardiovascular,⁴⁷ sendo que as discrepâncias entre os riscos dos estroprogestativos e dos estrogénios isolados sugerem que os progestativos desempenham um papel preponderante na fisiopatologia da DC.⁴⁸

A nível de prevenção secundária, o HERS não confirmou benefício na sobrevida e prevenção de eventos coronários subsequentes. O HERS-I demonstrou que não houve diferenças significativas na incidência de DC entre os estroprogestativos e o placebo, com mais eventos coronários no grupo hormonal no primeiro ano e uma tendência subsequente para a redução do risco nos quarto e quinto anos.⁴⁵ Uma análise *post-hoc* não identificou nenhum subgrupo em que os estrogénios fossem benéficos ou prejudiciais.⁴⁹ No HERS-II, foi observado que as menores taxas de DC com estroprogestativos nos quarto e quinto anos não persistiram e que, ao longo dos 6,8 anos combinados dos dois estudos, os estroprogestativos não reduziram o risco de eventos coronários em mulheres com DC estabelecida ($HR=0,99$).⁵⁰

Já o estrogénio transdérmico parece ter efeitos mais favoráveis nos marcadores de risco cardiovascular, não havendo evidência de que seja mais seguro na prevenção secundária.⁵¹

Acidente Vascular Cerebral

No HERS-I foi observada uma tendência forte para aumento do risco de AVC fatal (RR=1.61).⁵²

Segundo o WHI, o uso de estroprogestativos associou-se a um aumento do risco de AVC isquémico em 31% (HR=1,31), mas não de AVC hemorrágico.⁵³ Este aumento foi observado em todos os grupos etários e era independente de outros fatores de risco conhecidos.¹⁰ Também no ensaio com estrogénios isolados foi observado um aumento significativo (HR=1,39).⁴ Numa análise secundária da combinação de ambos os ensaios, o RR de AVC não variou consoante a idade ou tempo desde o início da menopausa. Porém, é de referir que nesse estudo foi calculado um risco adicional absoluto de AVC quase nulo (0,15 casos por cada 100 mulheres/ano *versus* 0,13 no placebo), provavelmente devido a uma amostra com um risco basal baixo e um HR modesto dos 50-59 anos.¹⁰

Também numa meta-análise de múltiplos ECR (incluindo o WHI e o HERS), a terapêutica com estrogénio oral (associado ou não a progestativo) relacionou-se com um aumento de AVC isquémico, mas não de AVC hemorrágico ou AIT (OR=1,29). Ademais, foi verificada uma tendência para eventos mais graves em mulheres com antecedentes de AVC a tomar estrogénios orais.⁵⁴

Por outro lado, a via transdérmica com baixas-doses de estrogénios não aparenta aumentar o risco de AVC, tal como demonstrado por um estudo caso-controlo de base populacional que incluiu cerca de 16.000 casos de AVC e 60.000 controlos.⁵⁵

Lípidos Plasmáticos

Está provado que o estrogénio oral tem um efeito benéfico no perfil lipídico.⁵⁶⁻⁵⁸ No ensaio do WHI com os estrogénios isolados, as concentrações de LDL desceram quase 14%, enquanto que as de HDL subiram mais de 15% e as de triglicerídeos 25%.⁴ Um outro ECR também obteve percentagens semelhantes,⁵⁶ sendo que estes efeitos aparentam ser independentes da idade.⁵⁸ Já o estrogénio transdérmico exerce menos efeito (provavelmente devido à ausência de metabolismo de primeira passagem no fígado).⁵⁶

Não obstante, estas observações foram feitas em mulheres saudáveis. Um ECR de 58 mulheres com hipercolesterolemia que comparou o efeito dos estroprogestativos com a sinvastatina concluiu que a THS resultou num decréscimo inferior do colesterol total e LDL e num aumento não-insignificante dos triglicerídeos, em contraste com o decréscimo registado com a sinvastatina. É importante referir, no entanto, que uma grande limitação deste estudo é o facto de ter sido usada uma dose de estrogénio duas vezes superior à comumente usada na THS.⁵⁷

No que toca aos progestativos, estes parecem atenuar os efeitos benéficos dos estrogénios sobre os lípidos séricos, diminuindo o HDL entre 8-18%.⁵⁹ No ensaio do WHI com estroprogestativos, as concentrações de LDL descenderam mais de 12%, enquanto que as de HDL e triglicéridos aumentaram cerca de 7%, um efeito mais modesto que no ensaio com estrogénios isolados.³

O tipo de progestativo também tem uma influência importante nos níveis de HDL, com a medroxiprogesterona a baixar muito menos as concentrações que o levonogestrel, enquanto que a progesterona micronizada parece não ter efeitos adversos.^{59,60} As modalidades cíclicas ou contínuas parecem não fazer diferença.⁶¹

Mesmo assim, embora não tão benéfico como com estrogénios isolados, a associação de progestativos continua a ter um efeito global positivo sobre o HDL, não afetando significativamente a redução estrogénica do LDL.⁶⁰

Tensão Arterial

As doses de estrogénio usadas na THS parecem exercer pouco efeito na TA. No WHI foi observado que tanto os estroprogestativos como os estrogénios isolados resultaram, apenas, numa pequena elevação da TA sistólica (pouco mais que 1mmHg).^{3,4} No PEPI também não houve efeito na TA quer com estroprogestativos quer com estrogénios isolados⁶⁰ e, igualmente, no KEEPS nenhuma das formulações estudadas produziu alterações significativas da TA em mulheres com menopausa recente e TA elevada de base.⁶²

Diabetes Mellitus Tipo 2

A THS estroprogestativa parece reduzir o risco de DM tipo II, possivelmente mediado por uma redução da insulino-resistência sem relação com o tamanho corporal.²

Uma análise *post-hoc* do HERS de 2029 mulheres que não eram diabéticas de base (*i.e.* normoglicémicas ou com anomalia da tolerância à glicose), verificou que a incidência cumulativa de DM tipo 2 foi de 6,2% para o grupo da THS em comparação com 9,5% no placebo (RH=0,65), sendo que os resultados se mantiveram estatisticamente significativos mesmo após ajuste para o IMC, variação de peso e perímetro abdominal.⁶³ De igual modo, no WHI foi observado que os estroprogestativos resultaram numa incidência cumulativa de diabetes de 3,5% *versus* 4,2% no placebo (HR=0,79, mesmo após ajustamento para o IMC e perímetro abdominal), com alterações da glicemia em jejum e da insulina durante o primeiro ano de seguimento, a sugerirem um decréscimo da resistência à insulina no grupo da THS.⁶⁴

Em mulheres com 50-59 anos, o benefício estimado traduzir-se-á em menos 11 casos por cada 1000 a cada 5 anos de uso.⁸

Peso e Gordura Corporal

Vários estudos sugerem que o efeito dos estrogénios no peso corporal será nulo ou, até, ligeiramente benéfico.⁵¹ No PEPI foi demonstrado que mulheres tratadas com estrogénios tiveram aumentos significativamente menores de peso em comparação com o placebo,⁶⁰ enquanto que outro estudo, prospetivo e não-randomizado, concluiu não haver efeitos no peso ou na distribuição da gordura corporal.⁶⁵ Este facto é, ainda, suportado por uma meta-análise englobando 28.559 mulheres, que não encontrou evidência de qualquer efeito da THS no peso ou no IMC.⁶⁶

Doença Arterial Periférica

Os estrogénios não parecem exercer um efeito protetor no que toca a DAP. No WHI não foi demonstrado qualquer efeito dos estroprogestativos no risco de DAP, incluindo doença carotídea, aneurisma da aorta abdominal e doença arterial dos membros inferiores (HR=0,89).⁶⁷ Também no HERS-I não houve redução significativa da incidência de DAP com estroprogestativos.⁶⁸

Tromboembolismo venoso

Segundo o WHI, a taxa de TEV aumentou para cerca do dobro com o uso de estroprogestativos, verificando-se 34 casos por 10.000 pessoas/ano *versus* 16 nos controlos (HR=2,06), sendo este aumento ainda mais acentuado em mulheres com antecedentes de TEV (HR=3,9), assim como em mulheres mais velhas ou obesas, não existindo alterações com o uso de tabaco, aspirina ou estatinas. Esta elevação foi equivalente tanto para TVP como para TEP, sendo superior no primeiro ano, mas persistindo durante os 5 anos de seguimento.⁶⁹ Também o HERS foi concordante, com 6,3 casos por 1000 pessoas/ano *versus* 2,2 no placebo (RH=2,89).⁴⁵

Igualmente, nos estrogénios isolados foi observado um aumento do risco, embora menos marcado (30 casos por 10.000 pessoas/ano contra 22 no placebo), com apenas o risco de TVP a ser estatisticamente significativo (HR=1,32).⁴

Nas mulheres com 50-59 anos, uma análise estimou o risco adicional de TEV em mais 4,7 casos por cada 1000 mulheres em 5 anos com estroprogestativos e 1,3 casos com estrogénios isolados.⁸

O efeito dos estrogénios no risco de TEV será dose-dependente: as doses superiores usadas nos contraceptivos associam-se a um risco superior em comparação com a THS⁷⁰ e a THS de baixa-dose tem menos efeitos na coagulação e nos marcadores inflamatórios que as doses comuns.⁷¹

O risco de TEV parece ser inferior com estrogénios transdérmicos. Num estudo caso-controlo multicêntrico com 271 casos de TEV e 610 controlos emparelhados para a idade, centro e data de admissão, o OR nas utilizadoras de estrogénio transdérmico, em comparação com não-utilizadoras, foi de 0,9 *versus* 4,2 para os estrogénios orais.⁷² Numa meta-análise posterior (e que incluiu o estudo atrás citado), não foi observado risco adicional de TEV com estrogénio transdérmico, mesmo na presença de mutações protrombóticas ou IMC elevado (OR=1,2).⁷³ Um estudo coorte de base populacional mais recente é, também, concordante.⁷⁴

Adicionalmente, o risco parece variar com o tipo de progestativo. No MWS, que incluiu 200 eventos de TEV, o risco foi superior com medroxiprogesterona do que com outros progestativos (RR=2,67 *versus* 1,91).⁷⁵

Sintomas Vasomotores

Constituem a principal indicação da THS no climatério.¹ Embora o WHI não tenha sido projetado para avaliar os efeitos da THS nos sintomas vasomotores, 12% das participantes referiu “afrontamentos”, com a THS a melhorar significativamente as suas queixas em comparação com o placebo.^{76,77} Mesmo a via transdérmica parece eficaz no alívio destes sintomas.⁷⁸

A suspensão abrupta pode condicionar a instalação ou recidiva dos sintomas vasomotores. Num estudo transversal de 8405 mulheres do ensaio estroprogestativo do WHI que receberam instruções para suspender abruptamente a sua THS no final do ensaio, as que tinham pertencido ao grupo da THS tiveram muito mais probabilidade de ter sintomas vasomotores, quer já os tivessem previamente (56% *versus* 22% no placebo) quer nunca os tivessem tido antes (21% *versus* 5%).⁷⁹

Efeitos Musculoesqueléticos

Densidade Óssea e Osteoporose

Os estrogénios parecem ser eficazes na diminuição do risco de fraturas e no aumento da DMO.^{3,80–82} Dois ECR concluíram que os estrogénios eram significativamente mais eficazes que o cálcio e o placebo, na prevenção da perda de DMO na pós-menopausa.^{81,82}

O WHI demonstrou que tanto os estrogénios isolados como os estroprogestativos se associaram a uma diminuição do risco de fraturas, nomeadamente da bacia (HR=0,61 e 0,7, respetivamente), vertebrais (HR=0,62 e 0,7) e outras fraturas osteoporóticas (HR=0,8 e 0,7).^{3,4} No WHI, a DMO não foi um critério de randomização, pelo que a DMO basal dos dois grupos pode ter sido diferente, impedindo que os resultados sejam conclusivos.⁸³

Segundo o MWS, todas as formulações, doses, vias e padrões de administração da THS parecem exercer um efeito protetor, embora este seja dose-dependente.⁸⁴ Também o PEPI

evidenciou que todas as combinações de THS produziram aumentos similares da DMO (3,5%-5% na coluna e 1,7% na anca), com apenas o placebo a registrar uma diminuição (1,8% e 1,7%, respetivamente).⁸⁰ Desta forma conclui-se que a associação de um progestativo para prevenção de hiperplasia endometrial não prejudica o efeito ósseo dos estrogénios.⁸⁰ Na verdade, os progestativos exercem um efeito protetor próprio, mas pequeno comparativamente aos estrogénios, com um estudo a observar uma perda de 5% de DMO em comparação com 7% no placebo.⁸⁵ No entanto, não exercem efeito sinérgico, sem aumentar a eficácia da proteção do estrogénio.

Para as mulheres com 50-59 anos de idade, uma análise estimou que os estrogénios isolados resultam em menos 5,9 fraturas por cada 1000 mulheres por 5 anos e menos 4,9 fraturas com estroprogestativos.⁸

Em relação ao *timing* da terapia, a evidência sugere que a proteção estrogénica contra a perda de DMO ocorre quando a THS é iniciada logo após o início da menopausa e é mantida indefinidamente.⁸³ Um estudo transversal concluiu que, mesmo mulheres que tinham tomado estrogénios no passado e depois suspenderam a terapêutica, tinham uma DMO ligeiramente superior àquelas que nunca tinham tomado estrogénio, mas era substancialmente inferior à das mulheres que mantiveram a toma de estrogénio, independentemente de a terem iniciado mais próxima ou não da menopausa.⁸⁶ No entanto, no PEPI não foi demonstrado que manter a THS por mais de 3 anos resulte em ganhos adicionais de DMO nem que haja uma perda mais acelerada após a suspensão,⁸⁷ mantendo-se sempre algum benefício.⁸⁸

Articulações

O estrogénio pode reduzir o risco de osteoartrite. Um estudo transversal de mais de 4000 mulheres observou que as que tomavam estrogénio há 10 anos ou mais, tinham menos 40% de risco de osteoartrite da anca,⁸⁹ o que é corroborado por uma análise prospetiva do coorte do *Framingham Heart Study*.⁹⁰ No grupo dos estrogénios isolados do WHI também foram observadas menores taxas de artroplastia subsequente.⁹¹

Ademais, no WHI, mulheres com dores e/ou rigidez articular tinham mais probabilidade de obter alívio com THS do que com placebo.⁹²

Quedas

Os problemas no equilíbrio têm um papel importante na incidência de fraturas do antebraço na pós-menopausa, nomeadamente em mulheres com sintomas vasomotores.⁹³ Da mesma forma, o aumento marcado das fraturas de Colles nas mulheres aos 50 anos (que não se observa nos homens) não é explicado apenas pela osteoporose, uma vez que esta ocorre de forma gradual.

Os estrogénios poderão melhorar o equilíbrio e reduzir a propensão para quedas, o que poderá contribuir para a diminuição do risco de fraturas discutido previamente.²

Outros

O estrogénio parece diminuir o risco de perda dentária ($RR=0,6^{94}$ e $OR=0,62^{95}$), o que pode relacionar-se com menor incidência de osteoporose da mandíbula.

Adicionalmente, a THS parece ser eficaz no aumento da força muscular.⁹⁶

Efeitos Neurológicos

Função cognitiva

Existe bastante evidência biológica de que o estrogénio tem um papel importante na função cognitiva: foram identificados recetores estrogénicos no cérebro; o estrogénio parece aumentar a síntese de acetilcolina e a expressão do recetor NDMA do glutamato; estimula a excitabilidade dos neurónios e possivelmente contribui na regulação génica relacionada com a sobrevivência, diferenciação, regeneração e plasticidade neuronais; é pró-inflamatório (aumenta os níveis da proteína C reativa), estando a inflamação envolvida na fisiopatologia de perda cognitiva e demência. Acresce que, como já discutido, o estrogénio aumenta o risco de AVC isquémico, um fator de risco para o desenvolvimento de problemas cognitivos.⁹⁷

O NHS não encontrou relação entre o uso de estrogénios de longa-duração e os resultados de 6 testes cognitivos diferentes.⁹⁸ Num relatório posterior dos mesmos autores, também não foram observadas diferenças entre mulheres que iniciaram THS logo após a menopausa e aquelas que iniciaram vários anos depois.⁹⁹

No WHIMS não foi encontrada uma melhoria significativa da função cognitiva global com estroprogestativos. Aliás, houve mais mulheres do grupo da THS a ter decréscimos importantes nas pontuações do MMSE (6,7%) do que no placebo (4,8%).¹⁰⁰ Da mesma forma, o grupo dos estrogénios isolados obteve scores médios no MMSE significativamente mais baixos que o placebo, principalmente em mulheres com pior função cognitiva de base. Embora esta diferença não tenha sido clinicamente relevante, este grupo apresentou, também, maior probabilidade de ter um decréscimo clinicamente significativo no MMSE ($RR=1,47$). Apesar da função cognitiva basal ter sido significativamente inferior no grupo dos estrogénios isolados que no grupo dos progestativos, quando os dados de ambos os estudos foram agrupados, os resultados mantiveram-se.¹⁰¹ Igualmente, uma meta-análise de ECR concluiu que nenhum tipo de THS exerce proteção contra o declínio da função cognitiva global em mulheres saudáveis com mais de 60 anos.¹⁰²

Acresce, ainda, que no WHIMSY não foi encontrado benefício da instituição precoce da THS na menopausa.¹⁰³ Também o KEEPS concluiu não existir efeito na cognição com uma duração de até 4 anos de terapia em mulheres mais jovens.¹⁰⁴ Da mesma forma, no ELITE, que estratificou 643 mulheres de acordo com o tempo desde a menopausa e randomizou-as para receberem estradiol oral (com progestativo vaginal nas não-histerectomizadas) ou placebo por uma média de 5 anos, concluiu que não houve efeitos cognitivos independentemente da altura de início da THS.¹⁰⁵

Doença de Alzheimer e Demência

Uma meta-análise de 2014 de 15 estudos observacionais prospectivos não encontrou uma associação significativa entre THS e risco de DA (RR=0,88).¹⁰⁶ Também um estudo caso-controle de grande dimensão (totalidade da população finlandesa), de 2017, encontrou apenas efeitos modestos da THS no risco de DA, concluindo que não será determinante na sua fisiopatologia.¹⁰⁷

O WHIMS concluiu que os estroprogestativos estavam associados a um risco superior de demência por qualquer causa, com 40 casos em 2229 mulheres *versus* 21 casos em 2303 mulheres no placebo (HR=2,05), o que se traduz em 23 casos adicionais de demência por cada 10.000 mulheres/ano atribuíveis à THS. Adicionalmente, não encontrou efeito sobre o risco de disfunção cognitiva ligeira, com 63 casos por 10.000 mulheres/ano contra 59 no placebo (HR=1,07).¹⁰⁸ Foram observados resultados similares no ensaio dos estrogénios isolados, existindo um aumento não significativo do risco de demência (HR=1,49) e de disfunção cognitiva ligeira (HR=1,34) em relação ao placebo. No entanto, quando os dados de ambos os ensaios foram combinados, o aumento do risco de demência tornou-se significativo (HR=1,76).¹⁰⁹

O WHIMS também mediu o volume cerebral total e o volume total de lesões isquémicas por Ressonância Magnética (estando ambos associados ao desenvolvimento de demência), tendo concluído que o grupo da THS tinha volumes cerebrais ligeiramente menores, mas estatisticamente significativos, com diferenças mais marcadas nas mulheres com queixas cognitivas prévias, sendo que esta é a primeira evidência de uma associação entre o uso hormonal e menores volumes cerebrais.¹¹⁰ No volume total de lesões isquémicas não houve diferenças, o que apenas indica que a doença vascular não será a etiologia do aumento do risco de demência.¹¹¹ Um novo estudo do WHIMS, de 2016, que utilizou um método de análise mais avançado, confirmou estes achados.¹¹²

No KEEPS, a terapêutica transdérmica associou-se a uma redução da deposição de beta-amiloide verificada por neuroimagem, mas é desconhecida a relevância clínica destes achados.¹¹³

Nas mulheres com DA estabelecida, os estrogénios isolados não aparentam ser um tratamento eficaz, tal como verificado numa meta-análise de 7 ECR com um total de 351 mulheres que não encontrou diferenças entre o estrogénio e o placebo em múltiplos testes de função cognitiva.¹¹⁴

Outros

Os distúrbios emocionais são comuns na peri-menopausa, sendo que o risco de instalação ou recidiva de depressão é maior neste período que na pré ou pós-menopausa. A THS, isolada ou em associação com antidepressivos, tem eficácia em mulheres que experienciam labilidade emocional ou depressão na transição para a menopausa.¹¹⁵ No KEEPS foi reportado que 4 anos de estrogénio oral, aparentemente, melhoraram o humor das participantes.¹⁰⁴

Em mulheres que sofrem de enxaquecas, estas tendem a piorar na peri-menopausa, fruto das irregularidades hormonais, sintomas vasomotores e disrupção do sono. Com a insuficiência ovárica completa, tende a haver nova melhoria. O facto de existirem enxaquecas associadas a THS e enxaquecas com a suspensão estrogénica, sugere que estas se relacionam mais com flutuações hormonais do que com a concentração circulante.¹¹⁶ Nas mulheres que associam sintomas vasomotores e enxaquecas relacionadas com o estrogénio, a THS normalmente alivia ambos os sintomas, devendo privilegiar-se formulações que minimizem as flutuações hormonais, como os regimes contínuos e a via transdérmica.¹¹⁷

Alguns estudos reportam um aumento da frequência de crises convulsivas em mulheres epiléticas na pós-menopausa com THS, pelo que, não sendo uma contraindicação, estas doentes devem ser vigiadas atentamente.²

Outros Efeitos

Genito-urinários

O estrogénio nem sempre é o tratamento mais eficaz da disfunção sexual da pós-menopausa em comparação com outras alternativas,¹¹⁸ com dados do WHI a concluir que, não só não melhorava a satisfação sexual, como poderia ser prejudicial.^{76,77} Contudo, a aplicação vaginal associa-se a marcados benefícios na atrofia vaginal, lubrificação e dispareunia que, por si só, podem promover melhorias na libido e na satisfação sexual.¹¹⁹

O estrogénio vaginal pode também ser benéfico na redução das infeções urinárias recorrentes, tal como demonstrado numa meta-análise de 5 ECR (3 com estrogénios vaginais e 2 orais) em 334 mulheres na pós-menopausa, onde o estrogénio vaginal reduziu significativamente a taxa destas infeções, mas o oral não.¹²⁰ No HERS também não foi encontrado efeito do estrogénio oral nas infeções urinárias.¹²¹

Tanto o HERS como o WHI concluíram que a terapia oral piora a incontinência, efeito que não se observa com estrogénio isolado transdérmico em baixa-dose.¹²²

A evidência quanto aos efeitos da THS no risco de nefrolitíase é contraditória, com o NHS a concluir que a terapia com estrogénio não comporta uma diminuição do risco¹²³ e, de acordo com uma análise *post-hoc* do WHI, até o aumenta ligeiramente, traduzindo-se, após ajuste para múltiplas variáveis, em 39 casos por 10.000 pessoas/ano em comparação com 34 no placebo (HR=1,21).¹²⁴

Vias Biliares

Uma análise secundária do WHI demonstrou um risco significativamente aumentado de doença e cirurgia biliar (HR=1,67 com estrogénios isolados e 1,59 com estroprogestativos) e, especificamente, um maior risco de colecistite (HR=1,80 e 1,54 respetivamente) e colecistectomia (HR=1,93 e 1,67,).¹²⁵ Numa outra análise do WHI, o risco adicional de colecistite atribuível à THS foi calculado como sendo 9,6 e 14,2 casos adicionais por cada 1000 mulheres em 5 anos, respetivamente.⁸

Foram obtidos resultados semelhantes no HERS, com um aumento marginalmente significativo (38%) de cirurgia biliar, traduzindo-se em 1 cirurgia biliar adicional por ano por cada 185 mulheres a receber THS.¹²⁶

Pulmonares

De acordo com o NHS, o RR de desenvolvimento de asma foi significativamente superior nas mulheres que tomavam estrogénio em comparação com as que não tomavam (RR=1,5), sendo um efeito dose-dependente.¹²⁷ Em contrapartida, não está esclarecido se, em mulheres asmáticas na pós-menopausa, a THS condicionará um agravamento das crises.²

Oftálmicos

Estrogénios de longa-duração (10 anos ou mais) parecem reduzir o risco de cataratas em 60%, de acordo com o *Framingham Heart Study* (OR=0,4),¹²⁸ com outros estudos a reportar diminuições ainda maiores.²

Da mesma forma, a THS parece reduzir a pressão intraocular, com uma pequena redução do risco absoluto de glaucoma de ângulo-aberto.^{129,130}

Um estudo observacional de grandes dimensões demonstrou um aumento do risco do Síndrome de Olho Seco com THS na pós-menopausa (RR=1,69 para estrogénios isolados e 1,29 para estroprogestativos), o que pode ser consequência de efeitos estrogénicos no filme lacrimal.¹³¹ Uma revisão de 2016 é concordante.¹³²

Dermatológicos

Alguns clínicos acreditam que o estrogénio ajuda a preservar o colagénio e a espessura da pele na pós-menopausa,² mas tal não foi confirmado em dois ECR.^{133,134}

Embora alguns estudos epidemiológicos associassem a THS a um risco aumentado de melanoma, uma análise *post-hoc* do WHI não encontrou aumento de risco para qualquer cancro da pele.¹³⁵

Lúpus Eritematoso Sistémico

O estrogénio parece aumentar o risco de desenvolvimento de lúpus eritematoso sistémico, assim como o risco de *flares* em mulheres com lúpus previamente diagnosticado, embora tendam a não ser graves.¹³⁶ Um relatório do NHS encontrou um RR de 2,5 com uso presente e de 1,8 (sem significância) com uso prévio de THS, em comparação com mulheres sem qualquer uso, relacionando-se com a duração do tratamento.¹³⁷ Também uma meta-análise de grande dimensão suporta estas conclusões.¹³⁸

Outras Opções Terapêuticas

Tibolona

É um esteróide sintético, que funciona como um Regulador Seletivo da Atividade Tecidual Estrogénica (STEAR), atuando como um estroprogestativo contínuo ou como androgénico dependendo do tecido e que, recentemente, se tem tornado mais popular graças à sua eficácia no tratamento dos vários sintomas do climatério.^{1,139} De acordo com uma revisão *Cochrane* de 2016, mostrou-se mais eficaz que o placebo no alívio dos sintomas vasomotores (OR=0,33), mas menos eficaz que os estroprogestativos (OR=1,36), com maior probabilidade de hemorragia que o placebo (OR=2,79), mas com vantagem sobre os estroprogestativos (OR=0,32). No que concerne a efeitos a longo-prazo, em mulheres sem antecedentes de cancro da mama não demonstrou efeitos no risco (OR=0,52), mas associou-se a um risco aumentado de cancro recidivante (OR=1,5). Quanto ao AVC, poderá aumentar o risco em mulheres com mais de 60 anos (OR=1,74), com um ECR a ser suspenso prematuramente por detetar um excesso de risco de AVC. Os autores desta revisão concluíram que a evidência quanto a *outcomes* a longo-prazo é de pouca qualidade, sem evidência de que terá diferenças quanto à THS tradicional.¹⁴⁰ Uma revisão sistemática de 2002 também chegou a conclusões semelhantes.¹³⁹

A maioria dos estudos, incluindo o MWS, conclui que, tal como os estrogénios isolados, a tibolona se associa a um aumento do risco de hiperplasia e cancro endometrial, proporcional à duração da terapia.^{32,141} No MWS também foi observado um risco aumentado de cancro da mama.¹⁵ No entanto, os estroprogestativos terão um risco geral de cancro superior à tibolona.³²

Na disfunção sexual, a tibolona parece mais eficaz que os estrogénios, mas o efeito é, ainda assim, ligeiro.^{118,139}

A tibolona aumenta a DMO e previne a atividade osteoclástica,¹³⁹ prevenindo também o risco de fraturas (RH=0,55 para fraturas vertebrais e 0,74 para as restantes).¹⁴²

Na revisão sistemática de 2002 atrás referida, a tibolona reduziu o HDL em 34% e os triglicéridos em 25%, sem exercer efeito sobre o LDL.¹³⁹ Num estudo caso-controlo de grandes dimensões a tibolona não se associou a aumento do risco de TEV.⁷⁴ No entanto, a evidência não é conclusiva quanto ao risco cardiovascular.^{139,140}

Raloxifeno

É um Modulador Seletivo dos Recetores de Estrogénios (SERM), que apresenta eficácia na prevenção osteoporótica (especialmente vertebral),^{143,144} revelando-se bastante seguro no endométrio e parecendo ter, também, vantagens cardiovasculares, embora se associe a risco aumentado de eventos tromboembólicos.¹⁴³ Contudo, a sua grande vantagem é a redução marcada que demonstrou no cancro da mama,^{13,143} mesmo ao fim de 8 anos de tratamento, tendo uma indicação reforçada em mulheres com risco aumentado desta patologia, embora não seja tão eficaz nos sintomas vasomotores quanto outras alternativas.¹

Conclusão

Apesar de os estrogénios estarem clinicamente disponíveis há mais de 6 décadas, subsiste bastante confusão no que se refere aos riscos e benefícios da THS no período da pós-menopausa. Embora nas revisões mais recentes as diferenças entre as recomendações publicadas pelas maiores Sociedades de Ginecologia mundiais sejam cada vez menores, ainda persiste, tanto nas doentes como nos seus médicos assistentes, alguma controvérsia quanto ao risco-benefício da THS.

Este é, na realidade, um tema muito vasto e, embora cada vez mais seja produzida evidência mais conclusiva e de melhor qualidade, nomeadamente com grandes amostras e seguimentos a longo-prazo, também é verdade que ainda são publicados muitos estudos de baixa qualidade, reprodutibilidade ou de generalização limitada, permanecendo algumas áreas em que o consenso ainda não foi alcançado.

No passado, a THS tinha indicação para ser prescrita na prevenção de doença coronária (DC) e osteoporose, fruto de evidência epidemiológica de um efeito protetor dos estrogénios. No entanto, com a publicação dos resultados de ensaios clínicos, dos quais se destacam o *Women's Health Initiative* (WHI) e o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), foram demonstraram vários *outcomes* adversos, incluindo risco acrescido de DC, acidente vascular

cerebral (AVC), tromboembolismo venoso (TEV) e cancro da mama que condicionaram, inclusivamente, a interrupção precoce de alguns dos ensaios.

Embora estes resultados tenham sido muito relevantes, posteriormente foi questionada a esmagadora influência que exerceram na prescrição da THS, uma vez que as conclusões que foram obtidas em populações mais velhas foram indevidamente generalizadas para as mulheres mais jovens. Efetivamente, dados posteriores observaram uma relação risco-benefício bastante favorável na maioria das mulheres dos 50-59 anos.

Sabendo-se que, fruto do aumento da esperança média de vida, cresce cada vez mais o número de mulheres que se encontram no período da pós-menopausa e que, em média, cada mulher passa mais anos da sua vida nessa fase fisiológica, tendo de conviver com as suas consequências precoces e tardias, mais ligeiras ou mais intensas, é de suma importância que tanto médicos como doentes estejam esclarecidos quanto ao que há a oferecer para cada caso específico e qual a segurança das várias alternativas disponíveis.

A THS é altamente eficaz no controlo dos sintomas do climatério, nomeadamente os sintomas vasomotores, atrofia genital, disfunção sexual ou de alterações do humor, sendo que quando iniciada precocemente, em doses o mais baixas possível e com durações até 5 anos, apresenta um perfil de segurança muito considerável. Adicionalmente, as formulações transdérmicas ou vaginais associam-se, em geral, a riscos quase negligenciáveis, continuando a oferecer eficácia no controlo sintomático da menopausa. Destacam-se, ainda, fármacos mais recentes como o raloxifeno ou a tibolona que, não sendo totalmente incólumes, apresentam-se como alternativas muito viáveis.

Posto isto, e não ignorando os riscos reais associados à terapia estroprogestativa, esta não deve ser prescrita com o objetivo de prevenção de doenças crónicas. Mesmo na osteoporose, embora seja inegável a eficácia dos estrogénios na manutenção de massa óssea e prevenção de fraturas, com o advento de outros fármacos anti-reabsortivos eficazes, como os bifosfonatos, a THS já não é indicada para a prevenção e tratamento de osteoporose como objetivo único.

Bibliografia

1. Silva DP da, Carvalho JLS, Sousa M de, Antunes AMB. Consenso e estratégias para a saúde da mulher na pós-menopausa. January 2004. <http://www.spginecologia.pt/uploads/menopausa.pdf>. Accessed February 7, 2017.
2. Martin KA, Barbieri RL. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-benefits-and-risks?source=search_result&search=menopausal+hormone+therapy&selectedTitle=2%7E150. Published November 2, 2016. Accessed February 7, 2017.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
4. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712. doi:10.1001/jama.291.14.1701.
5. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub4.
6. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011. doi:10.1210/jc.2015-2236.
7. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-155. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.001.
8. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66. doi:10.1210/jc.2009-2509.
9. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58-66.

10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477. doi:10.1001/jama.297.13.1465.
11. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med*. 2009;122(11):1016-1022.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2009.05.021.
12. Chen WY. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-and-the-risk-of-breast-cancer?source=search_result&search=estrogen&selectedTitle=28%7E150. Published March 7, 2016. Accessed February 28, 2017.
13. Lippman ME, Krueger KA, Eckert S, et al. Indicators of lifetime estrogen exposure: effect on breast cancer incidence and interaction with raloxifene therapy in the multiple outcomes of raloxifene evaluation study participants. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(12):3111-3116. doi:10.1200/JCO.2001.19.12.3111.
14. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet Lond Engl*. 1997;350(9084):1047-1059.
15. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. 2003;362(9382):419-427.
16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253. doi:10.1001/jama.289.24.3243.
17. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):296-305. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0494.

18. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(18):1366-1376. doi:10.1093/jnci/dji279.
19. McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the women's health initiative randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(36):6135-6143. doi:10.1200/JCO.2008.21.7166.
20. Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):370-377; quiz 345. doi:10.1001/archinternmed.2007.123.
21. Chlebowski RT, Anderson G, Manson JE, et al. Estrogen alone in postmenopausal women and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(16):2690-2697. doi:10.1200/JCO.2009.24.8799.
22. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1027-1032. doi:10.1001/archinte.166.9.1027.
23. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J, Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(4):296-305. doi:10.1093/jnci/djq527.
24. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):103-111. doi:10.1007/s10549-007-9523-x.
25. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010;304(15):1684-1692. doi:10.1001/jama.2010.1500.
26. Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):475-482. doi:10.1093/jnci/djn058.
27. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):526-535. doi:10.1093/jnci/djt043.

28. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):476-486. doi:10.1016/S1470-2045(12)70075-X.
29. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1739-1748. doi:10.1001/jama.290.13.1739.
30. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9980):1835-1842. doi:10.1016/S0140-6736(14)61687-1.
31. Kotsopoulos J, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):83-88. doi:10.1016/j.ygyno.2005.07.110.
32. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl.* 2005;365(9470):1543-1551. doi:10.1016/S0140-6736(05)66455-0.
33. Schiff I, Sela HK, Cramer D, Tulchinsky D, Ryan KJ. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril.* 1982;37(1):79-82.
34. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 2):1859-1864.
35. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 1985;313(16):969-972. doi:10.1056/NEJM198510173131601.
36. Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143(5):569-573.
37. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):779-787. doi:10.1097/01.AOG.0000157116.23249.52.

38. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1996;275(5):370-375.
39. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD000402. doi:10.1002/14651858.CD000402.pub4.
40. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1197-1204. doi:10.1097/AOG.0b013e3181bea950.
41. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(10):991-1004. doi:10.1056/NEJMoa032071.
42. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009;374(9697):1243-1251. doi:10.1016/S0140-6736(09)61526-9.
43. Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2001;4(4):284-292.
44. Leal AD, Thompson CA, Wang AH, et al. Hormonal and Reproductive Factors and Risk of Myeloproliferative Neoplasms in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2016;25(1):151-157. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0613.
45. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-613.
46. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006;21(4):363-366. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.

47. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2002; 2006;15(1):35-44. doi:10.1089/jwh.2006.15.35.
48. Hulley SB, Grady D. The WHI estrogen-alone trial--do things look any better? *JAMA*. 2004;291(14):1769-1771. doi:10.1001/jama.291.14.1769.
49. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, et al. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: lessons learned. *Circulation*. 2002;105(8):917-922.
50. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57.
51. Martin KA, Rosenson RS. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-and-cardiovascular-risk?source=search_result&search=hormonal+replacement+therapy&selectedTitle=11%7E150. Published July 21, 2015. Accessed May 12, 2017.
52. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103(5):638-642.
53. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673-2684. doi:10.1001/jama.289.20.2673.
54. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005;330(7487):342. doi:10.1136/bmj.38331.655347.8F.
55. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519.
56. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991;325(17):1196-1204. doi:10.1056/NEJM199110243251702.

57. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997;337(9):595-601. doi:10.1056/NEJM199708283370903.
58. Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, Jeffe DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women. a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 1):754-760.
59. Ottosson UB, Johansson BG, von Schoultz B. Subfractions of high-density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy: a comparison between progestogens and natural progesterone. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(6):746-750.
60. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
61. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*. 2001;75(5):898-915.
62. Kling JM, Lahr BA, Bailey KR, Harman SM, Miller VM, Mulvagh SL. Endothelial function in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2015;18(2):187-197. doi:10.3109/13697137.2014.986719.
63. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):1-9.
64. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004;47(7):1175-1187. doi:10.1007/s00125-004-1448-x.
65. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *JAMA*. 1996;275(1):46-49.
66. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001018. doi:10.1002/14651858.CD001018.

67. Hsia J, Cricqui MH, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease: the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2004;109(5):620-626. doi:10.1161/01.CIR.0000115309.63979.92.
68. Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation*. 2000;102(18):2228-2232.
69. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580. doi:10.1001/jama.292.13.1573.
70. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1965-1976. doi:10.1001/archinte.164.18.1965.
71. Koh KK, Shin M-S, Sakuma I, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1516-1521. doi:10.1161/01.ATV.0000133683.65877.bc.
72. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-845. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
73. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-1231. doi:10.1136/bmj.39555.441944.BE.
74. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(5):979-986. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x.
75. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost JTH*. 2012;10(11):2277-2286. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x.
76. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1839-1854. doi:10.1056/NEJMoa030311.

77. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(17):1976-1986. doi:10.1001/archinte.165.17.1976.
78. Abdi F, Mobedi H, Mosaffa N, Dolatian M, Ramezani Tehrani F. Hormone Therapy for Relieving Postmenopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review. *Arch Iran Med*. 2016;19(2):141-146. doi:0161902/AIM.0013.
79. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA*. 2005;294(2):183-193. doi:10.1001/jama.294.2.183.
80. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA*. 1996;276(17):1389-1396.
81. Riis B, Thomsen K, Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind, controlled clinical study. *N Engl J Med*. 1987;316(4):173-177. doi:10.1056/NEJM198701223160401.
82. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 1991;325(17):1189-1195. doi:10.1056/NEJM199110243251701.
83. Rosen HN, Drezner MK. Postmenopausal hormone therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/postmenopausal-hormone-therapy-in-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis?source=search_result&search=hormonal+replacement+therapy&selectedTitle=8%7E150. Published January 9, 2017. Accessed February 22, 2017.
84. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I, Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 2004;291(18):2212-2220. doi:10.1001/jama.291.18.2212.
85. Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J Med*. 1991;90(2):171-178.
86. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1997;277(7):543-547.

87. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(6):665-672.
88. Papadakis G, Hans D, Gonzalez-Rodriguez E, et al. The Benefit of Menopausal Hormone Therapy on Bone Density and Microarchitecture Persists After its Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):5004-5011. doi:10.1210/jc.2016-2695.
89. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1996;156(18):2073-2080.
90. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1867-1873. doi:10.1002/1529-0131(199810)41:10<1867::AID-ART20>3.0.CO;2-W.
91. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3194-3204. doi:10.1002/art.22138.
92. Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause N Y N.* 2013;20(6):600-608. doi:10.1097/GME.0b013e31828392c4.
93. Ekblad S, Bergendahl A, Enler P, Ledin T, Möllen C, Hammar M. Disturbances in postural balance are common in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2000;3(3):192-198.
94. Paganini-Hill A. The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World cohort. *Arch Intern Med.* 1995;155(21):2325-2329.
95. Han K, Ko Y, Park Y-G, Park J-B. Associations between the number of natural teeth in postmenopausal women and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2016;94:125-130. doi:10.1016/j.maturitas.2016.10.005.
96. Jacobsen DE, Samson MM, Kezic S, Verhaar HJJ. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas.* 2007;58(1):7-18. doi:10.1016/j.maturitas.2007.04.012.

97. Grodstein F. Estrogen and cognitive function. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/estrogen-and-cognitive-function?source=search_result&search=estrogen&selectedTitle=18%7E150. Published April 8, 2017. Accessed April 22, 2017.
98. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology*. 2004;63(1):101-107.
99. Kang JH, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy, timing of initiation, APOE and cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1129-1137. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.007.
100. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2663-2672. doi:10.1001/jama.289.20.2663.
101. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959-2968. doi:10.1001/jama.291.24.2959.
102. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003122. doi:10.1002/14651858.CD003122.pub2.
103. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1429-1436. doi:10.1001/jamainternmed.2013.7727.
104. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833; discussion e1001833. doi:10.1371/journal.pmed.1001833.
105. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016;87(7):699-708. doi:10.1212/WNL.0000000000002980.

106. O'Brien J, Jackson JW, Grodstein F, Blacker D, Weuve J. Postmenopausal hormone therapy is not associated with risk of all-cause dementia and Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev.* 2014;36:83-103. doi:10.1093/epirev/mxt008.
107. Imtiaz B, Taipale H, Tanskanen A, et al. Risk of Alzheimer's disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nationwide case-control study. *Maturitas.* 2017;98:7-13. doi:10.1016/j.maturitas.2017.01.002.
108. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(20):2651-2662. doi:10.1001/jama.289.20.2651.
109. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004;291(24):2947-2958. doi:10.1001/jama.291.24.2947.
110. Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology.* 2009;72(2):135-142. doi:10.1212/01.wnl.0000339037.76336.cf.
111. Coker LH, Hogan PE, Bryan NR, et al. Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease: the WHIMS-MRI Study. *Neurology.* 2009;72(2):125-134. doi:10.1212/01.wnl.0000339036.88842.9e.
112. Zhang T, Casanova R, Resnick SM, et al. Effects of Hormone Therapy on Brain Volumes Changes of Postmenopausal Women Revealed by Optimally-Discriminative Voxel-Based Morphometry. *PLoS ONE.* 2016;11(3). doi:10.1371/journal.pone.0150834.
113. Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, et al. Early Postmenopausal Transdermal 17 β -Estradiol Therapy and Amyloid- β Deposition. *J Alzheimers Dis JAD.* 2016;53(2):547-556. doi:10.3233/JAD-160258.
114. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD003799. doi:10.1002/14651858.CD003799.pub2.

115. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause N Y N.* 2014;21(2):198-206. doi:10.1097/GME.000000000000193.
116. Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health.* 2015;7:773-782. doi:10.2147/IJWH.S70073.
117. MacGregor EA. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(5):399-403.
118. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of Estrogens and Estrogen-Like Compounds in Female Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med.* 2016;13(3):305-316. doi:10.1016/j.jsxm.2015.11.015.
119. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-e-Silva ACJ, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. In: *The Cochrane Library.* John Wiley & Sons, Ltd; 2013. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009672.pub2/abstract>. Accessed May 29, 2017.
120. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(1):15-20.
121. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, et al. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2001;98(6):1045-1052.
122. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):946-952. doi:10.1097/01.AOG.0000182576.48290.6d.
123. Mattix Kramer HJ, Grodstein F, Stampfer MJ, Curhan GC. Menopause and postmenopausal hormone use and risk of incident kidney stones. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2003;14(5):1272-1277.
124. Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1678-1685. doi:10.1001/archinternmed.2010.342.

125. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293(3):330-339. doi:10.1001/jama.293.3.330.
126. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2001;135(7):493-501.
127. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1183-1188. doi:10.1164/ajrccm.152.4.7551368.
128. Worzala K, Hiller R, Sperduto RD, et al. Postmenopausal estrogen use, type of menopause, and lens opacities: the Framingham studies. *Arch Intern Med*. 2001;161(11):1448-1454.
129. Vajaranant TS, Maki PM, Pasquale LR, Lee A, Kim H, Haan MN. Effects of Hormone Therapy on Intraocular Pressure: The Women's Health Initiative-Sight Exam Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:115-124. doi:10.1016/j.ajo.2016.02.025.
130. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Musch DC, Pasquale LR, Stein JD. The potential association between postmenopausal hormone use and primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(3):298-303. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7618.
131. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*. 2001;286(17):2114-2119.
132. Sriprasert I, Warren DW, Mircheff AK, Stanczyk FZ. Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder. *Menopause N Y N*. 2016;23(3):343-351. doi:10.1097/GME.0000000000000530.
133. Phillips TJ, Symons J, Menon S, HT Study Group. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):397-404.e3. doi:10.1016/j.jaad.2008.05.009.
134. Owen CM, Pal L, Mumford SL, et al. Effects of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the Kronos Early

- Estrogen Prevention Study. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1170-1175.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.06.023.
135. Tang JY, Spaulhurst KM, Chlebowski RT, et al. Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers: women's health initiative randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1469-1475. doi:10.1093/jnci/djr333.
136. Bermas BL. Menstrual function, menopause, and hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. <http://www.uptodate.com/contents/menstrual-function-menopause-and-hormone-replacement-therapy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus>. Published September 12, 2016. Accessed May 15, 2017.
137. Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1995;122(6):430-433.
138. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez J-V, Ruiz-Sternberg Á-M. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(8):e104303. doi:10.1371/journal.pone.0104303.
139. Modelska K, Cummings S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):16-23. doi:10.1210/jcem.87.1.8141.
140. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. 2016.
141. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25-35. doi:10.1016/j.maturitas.2016.05.013.
142. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi:10.1056/NEJMoa0800743.
143. Nelson HD, Smith MEB, Griffin JC, Fu R. Use of Medications to Reduce Risk for Primary Breast Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158(8):604. doi:10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00005.

144. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23(4):524-528. doi:10.1210/er.2001-4002.

Anexo 1

Interpretação da Evidência

Será frequente na maioria dos temas os estudos observacionais e os ECR chegarem a conclusões contraditórias. Isto é explicado por diferenças basilares entre as amostras estudadas e por abordagens terapêuticas crucialmente diferentes:

- Os estudos observacionais são maioritariamente constituídos por mulheres com 50-55 anos sintomáticas, grupo considerado mais saudável que a população geral, com melhores hábitos de vida e maior preocupação com a saúde (efeito do utilizador saudável);
- Os ECR estudam, tendencialmente, mulheres mais velhas, mais afastadas da peri-menopausa, com um risco superior de doenças crónicas, mas assintomáticas e com taxas inferiores de doenças crónicas (efeito do voluntário saudável); acresce que a THS utilizada é padronizada e não individualizada, não sendo sempre adequada ao perfil do indivíduo.

Quanto aos estudos basilares nessa área, é pertinente mencionar algumas notas sobre o seu âmbito e metodologia, as suas populações específicas e as suas limitações:

- **Women's Health Initiative (WHI)** - É, talvez, o mais influente até hoje na área da THS. Trata-se de um estudo americano prospetivo de grande dimensão (mais de 60.000 mulheres dos 50-79 anos, saudáveis), randomizado e com dupla-ocultação, com o objetivo de avaliar o impacto nas doenças mais relevantes da pós-menopausa. Utilizou 0,625mg de estrogénios equinoconjugados e 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona, com um braço a avaliar a terapia combinada e outro os estrogénios isolados (em histerectomizadas), ambos contra placebo, com seguimento médio de 5,6 e 5,2 anos, respetivamente. A amostra tentou abranger todos os extratos populacionais, pelo que 70% tinha mais de 70 anos (idade média de 63 anos), 69% tinha excesso de peso e 26% já tinha realizado THS. Foi suspenso precocemente por ter revelado um perfil de risco-benefício desfavorável (com aumento do risco cardiovascular e de cancro da mama), particularmente no grupo dos estroprogestativos. Embora seja indubitavelmente decisivo, possui algumas limitações (idade avançada da amostra, baixa adesão, poder de deteção insuficiente para alguns *outcomes*, avaliação de apenas dois fármacos), sendo que a sua interpretação foi precipitada e alarmista, com generalizações abusivas dos seus resultados, nomeadamente para mulheres jovens e na peri-menopausa, onde os benefícios da THS suplantam os riscos. Adicionalmente, também incluiu um estudo observacional de mais de 41.000 mulheres na pós-menopausa.

- **Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)** – Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, com dupla-ocultação e contra-placebo num subgrupo das mulheres do WHI com 65 anos ou mais e sem demência conhecida (4532 no grupo dos estroprogestativos e 2947 no grupo dos estrogénios isolados; seguimento médio de 4,2 e 5,4 anos, respetivamente). Teve o objetivo de avaliar os efeitos cognitivos e na demência em específico, através da aplicação anual de vários *scores* de função cognitiva. Existe ainda o WHIMSY (**WHIMS-Young**), com 1272 participantes que tinham 50-55 anos quando foram randomizadas no WHI original e que utilizou entrevistas telefónicas, com uma duração média de 7 anos, após o estudo original ter terminado.
- **Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS-I e II)** – O HERS-I foi um ensaio randomizado, com ocultação e controlado com placebo com o objetivo de avaliar o impacto da THS na prevenção secundária da DCV. Neste sentido, foram selecionadas 2763 mulheres na pós-menopausa com menos de 80 anos (66,7 anos em média) e com DC conhecida, que foram randomizadas em dois grupos, um com o mesmo regime usado na WHI (0,625mg de estrogénios equinoconjugados e 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona) e outro com placebo, tendo sido seguidas por uma média de 4 anos. Durante o primeiro ano, verificou-se um aumento do risco de recidiva de DC, ao invés da ação protetora esperada. No entanto, este aumento do risco foi anulado, parecendo avistar-se uma proteção progressiva nos anos seguintes, altura em que o estudo foi interrompido, gerando críticas. Nesse sentido, foi iniciado o HERS-II, uma continuação por 2,7 anos em estudo aberto e menos rigoroso com 93% dos participantes do HERS-I, que também não confirmou um efeito protetor cardiovascular mesmo após o prolongamento da terapêutica. O desenho do estudo foi adequado ao seu objetivo (avaliar a eficácia da THS na prevenção da recidiva da DCV), embora o tempo de *follow-up* não tenha sido longo o suficiente para concluir sobre efeitos a longo-prazo. Mais uma vez, foi objeto de generalizações excessivas das suas conclusões.
- **Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)** – Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que estudou 727 mulheres entre os 45-54 anos durante 4 anos randomizadas em 3 grupos: 0,45mg de estrogénio equinoconjugado oral com 200mg de progesterona micronizada cíclica (doses inferiores à do WHI), 50µg de estradiol transdérmico e placebo. 64% completaram os 4 anos do estudo e 16% suspenderam a medicação, mas permaneceram em seguimento. Um estudo auxiliar com o objetivo de avaliar efeitos cognitivos submeteu 693 mulheres com 45-54 anos saudáveis do ponto de vista neuro-psiquiátrico a alargados testes cognitivos e humorais no início do estudo e ao fim de 12, 18, 36 e 48 meses.

- ***Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI)*** – Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com a duração de 3 anos. Participaram 875 mulheres com 45-64 anos que foram randomizadas em 4 tratamentos: 0,625mg de estrogénio equinoconjugado isolado ou com medroxiprogesterona cíclica (10mg em 12 dias por mês) ou contínua (2,5mg/dia) ou com progesterona micronizada cíclica (200mg em 12 dias por mês), mais o placebo.
- ***Million Women Study (MWS)*** – Estudo coorte prospetivo de mais de 1 milhão de mulheres com 50-64 anos inseridas no programa de rastreio de cancro da mama do Reino Unido. Baseou-se num envio de um questionário juntamente com a convocatória para a mamografia, repetido a intervalos regulares, com a duração de cerca de 4 anos. Embora o seu enfoque seja no estudo da THS, particularmente o seu impacto na incidência e mortalidade do cancro da mama, também tem sido usado na avaliação de outras questões de saúde. Este estudo levantou muitos problemas quanto à sua validade, graças a métodos de análise de dados inadequados, período demasiado curto para avaliação aceitável do que se propôs, inadequada identificação de cancros pré-existentes, falhas na consideração de fatores confundidores, entre outros. No entanto, permanece o estudo de maior dimensão na área, mantendo-se influente na atualidade.
- ***Nurses' Health Study (NHS)*** – Estudo coorte prospetivo iniciado em 1976 com o objetivo de estudar fatores de risco de várias doenças crónicas em mulheres, encontrando-se já na sua terceira geração. As duas primeiras gerações contaram com a participação de quase 140.000 enfermeiras, através de questionários preenchidos de dois-em-dois anos.